

## A multi-layered film preparation

Patent Number:  EP0781546, B1

Publication date: 1997-07-02

Inventor(s): YAMAMURA KEIKO (JP); TOMIYA NOBORU (JP); SUGIMOTO MANABU (JP); USAMI MAKOTO (JP); SATO YUJI (JP); NAGAO YOSHIYUKI (JP)

Applicant(s): SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO (JP)

Requested Patent:  JP9235220

Application Number: EP19960120926 19961227

Priority Number (s): JP19950338728 19951226; JP19960335468 19961216

IPC Classification: A61K9/00

EC Classification: A61K9/00M18D

Equivalents: DE69611978D, DE69611978T, JP2791317B2,  US5914118

Cited Documents: EP0262422; EP0250187

---

### Abstract

---

A multi-layered film preparation has a drug containing layer which contains a water-soluble high molecular weight substance as a main base material, has on one surface thereof a layer difficult to dissolve in water, and carries on the other surface an adhesive substance or contains therein the adhesive substance in a dispersed state. The film preparation is easy in handling thereof and shows good adhesiveness to the mucous membrane in the oral cavity, even if it has been remarkably moistened, and gives no bad feeling in use.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-235220

(43)公開日 平成9年(1997)9月9日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 9/70	3 7 7		A 61 K 9/70	3 7 7
	3 7 8			3 7 8
31/165			31/165	
31/245			31/245	
31/57			31/57	

審査請求 未請求 請求項の数13 O.L (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-335468	(71)出願人	000144577 株式会社三和化学研究所 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地
(22)出願日	平成8年(1996)12月16日	(72)発明者	山村 恵子 愛知県名古屋市瑞穂区前田町3丁目30-1
(31)優先権主張番号	特願平7-338728	(72)発明者	富谷 昇 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
(32)優先日	平7(1995)12月26日	(72)発明者	杉本 学 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 佐々木 功 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 多層フィルム製剤

(57)【要約】

【課題】 口腔粘膜粘膜への付着性のフィルム製剤にて、被接着部分（患部）の潤滑具合の高い場合においても、付着性の優れたフィルム製剤を提供する。

【解決手段】 水溶性高分子を主たる基剤成分とし、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層を有し、且つ他方の面に接着性物質を有する。接着層に関しては、接着性高分子又はガム類を粉末状態にて①接着面に塗布する、②接着層中に含有させる、あるいは③薬物含有層中に分散させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し且つ他方の面に接着性物質を含有する接着層を有していることを特徴とする、多層フィルム製剤。

【請求項2】 水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し且つ接着部位となる薬物含有層の接着面側に、接着性物質が付着している状態であることを特徴とする、多層フィルム製剤。

【請求項3】 水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し且つ薬物含有層中に接着性物質が分散状態で存在していることを特徴とする、多層フィルム製剤。

【請求項4】 難水溶化層にセラック、高級脂肪酸、難水溶性セルロース誘導体及び腸溶性フィルム剤の1種又は2種以上を含有していることを特徴とする、請求項1-3の何れか1つに記載の多層フィルム製剤。

【請求項5】 水溶性高分子がヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリエチレンオキシドの内の1種又は2種以上であることを特徴とする、請求項1-4の何れか1つに記載の多層フィルム製剤。

【請求項6】 接着性物質がカルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、アクリル酸共重合体、これらの非毒性塩、カルボキシメチルセルロース、その塩、ブルラン、ポビドン、カラヤガム、ベクチン、キサンタンガム、トラガント、アルギン酸、アラビアゴム、酸性多糖類、その誘導体及びその非毒性塩からなる群より選ばれた少なくとも1種類の物質であることを特徴とする、請求項1-5の何れか1つに記載の多層フィルム製剤。

【請求項7】 接着性物質を粉末状にて薬物含有層に塗布又は混在させることを特徴とする、請求項6に記載の多層フィルム製剤。

【請求項8】 口腔内に適用することを特徴とする、請求項7に記載の多層フィルム製剤。

【請求項9】 薬物含有層又は薬物含有層と接着層とに局所麻酔剤、鎮痛消炎剤、消炎ステロイド剤、止血剤、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗生物質、合成抗菌剤からなる群より選ばれた少なくとも1種類の物質を含有していることを特徴とする、請求項8に記載の多層フィルム製剤。

【請求項10】 接着層と難水溶化層及び難水溶化層と薬物含有層との識別が触覚及び視覚において可能であることを特徴とする、請求項9に記載の多層フィルム製剤。

【請求項11】 放射線療法又は化学療法の副作用やアフタ又は各種感染症により生じた口腔内糜爛又は潰瘍に適用することを特徴とする、請求項10又は12に記載の多層フィルム製剤。

【請求項12】 多層フィルム製剤の片面に2枚の剥離紙が貼付されており、一方の剥離紙が多層フィルム製剤の一部を覆い、他方の剥離紙が多層フィルム製剤の残余の部分を覆い、且つ前記剥離紙の一部と重なり合っていることを特徴とする、請求項11に記載の多層フィルム製剤。

【請求項13】 多層フィルム製剤の片面に一枚の剥離紙が貼付されており、該剥離紙の一部が把手状をなしておりフィルム製剤の外部に突出していることを特徴とする、請求項11に記載の多層フィルム製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は口腔内の患部に貼付して治療・保護を行なう多層フィルム製剤に係り、殊に使用時における取り扱いの面で改良された、多層フィルム製剤に係る。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、粘膜特に口腔内の患部に貼付する製剤に関しては数多くの提案がなされている。粘膜粘着性製剤としては、特開昭54-41320号公報にヒドロキシプロビルセルロース、ポリアクリル酸又はその塩並びに薬剤を含む緊密な混合物からなり、口腔内に付着させて用いる製剤が開示されている。該粘膜粘着性製剤は、粉末状の各原料を均一に混合した顆粒剤、散剤、デンタルコーン又は混合粉末を打錠成型した錠剤である。しかし、該顆粒剤又は散剤は一定量を正確に付着させることは困難である。また、該デンタルコーン及び錠剤は厚さが厚く、可撓性が少ないために粘膜に貼付する場合、違和感があり且つ直接患部に貼付する場合に疼痛を伴う場合がある。その後、これらの使用感上の問題点の改善及びそれに付随して生じた効果の持続性の問題点を解決するため、特公昭63-18923号公報、特開昭58-128314号公報、特開昭58-213709号公報、特公平2-60644号公報及び特開昭62-56420号公報により、難水溶化層(非接着層)を有するフィルム剤の検討が行われている。これらのフィルム剤は、使用感上の問題点及び効果の持続性については解決したが、被接着面(患部)の湿潤具合が高い場合、接着力が弱くなる欠点を有していた。この欠点を解決するため、特開昭62-135417号公報、特公平3-33125号公報、特公平6-2669号公報、特公平6-2670号公報、特開平3-246220号公報、及び特開平4-266819号公報に示されるように、接着力の改善を目的として種々の基剤及びその組み合わせが検討されてきたが、未だに接着面(患部)の湿潤具合が高い場合、接着力を充分に改善するには至っていない。また、接着力を増加させるために接着性を有す

る種々の基剤の添加量の増加も検討されてきたが、基剤量の増加に従い基剤に起因する使用上のベタツキ感が増加して使用感が悪くなる等の問題を生じることから、接着力及び使用感の両面を十分に改善した製剤の開発には未だ至っていない。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】一般に口腔内のように狭い空間の患部に貼付する際に、製剤が指に付着したり、また、付着後にも製剤が患部以外の粘膜に移行する可能性があるため、薬物含有層と難水溶化層（非接着層）よりなる二層性のフィルム製剤が検討されている。また、口腔内への接着力の増強を目的とし、接着層を新たに設けた三層性のフィルム製剤の検討も行われている。しかし、これらの製剤は口腔内が比較的乾燥した状態（健常人の口腔内の状態）では十分な付着性を示すが、アフタや各種感染症や放射線療法もしくは化学療法により口腔内に生じた糜爛又は潰瘍などの湿潤具合の高い患部では、十分な接着力を得ることはできず、製剤の患部からの脱落、剥離、ズレ等が防止できなかった。本発明は、口腔粘膜への付着性のフィルム製剤にて、被接着部分（患部）の湿潤具合の高い場合にも、付着性の優れたフィルム製剤を提供することをその目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明における、発明の目的とその達成手段の関係を次に示す。

目的：製剤の貼付時の取り扱い具合の改善（貼付時に製剤が指に付着することを防止する）、また、貼付後にも製剤が患部以外の粘膜に移行することを防止する。

達成手段：接着層、中間層（薬物含有層）、難水溶化層（非接着層）からなる三層製剤、又は、接着層（薬物含有層）、難水溶化層（非接着層）からなる二層製剤とする。

目的：被接着部分（患部）の湿潤具合の高い場合においても、十分な接着力を確保し、且つ、貼付後の製剤の患部からの脱落、剥離、ズレ等を防止すると共に、使用感を改善する。

達成手段：接着層に接着性高分子の粉末を用いる、又は、薬物含有層に接着性高分子の粉末を分散させる。これにより、従来の製剤（接着性高分子をフィルムの形態とした製剤）に比較して粘膜付着性が大幅に改善され且つベタツキ感の少ない製剤とする。

【0005】本発明による多層フィルム製剤は、水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物含有層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し、且つ他方の面に接着性物質を含有する接着層を有している又は接着性高分子を分散している薬物含有層を有していることを特徴としている。接着性に関しては、従来の製剤においては接着性高分子又はガム類を溶媒に溶解後、溶媒を留去することによりフィルム製剤を形成しているが、接着性高分子又はガム類を粉末状態にて接着

面に塗布または接着層中に含有させるか若しくは薬物含有層中に分散させる方が有利である。本発明において、主な基剤成分となる水溶性高分子としては、水溶性セルロース誘導体 [ヒドロキシプロビルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロビルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）及びその塩]、ポリビニルアルコール及びポリエチレンオキシド等が挙げられ、これらは単独で又は2種あるいはそれ以上の混合物として使用され、特に柔軟なフィルムの形成性に優れているヒドロキシプロビルセルロース（HPC）が用いられる。難水溶化層の形成に使用する難水溶化剤としてはセラック、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、エチルセルロース、セルロースアセテート・ブチレート等の難溶性セルロース及びヒドロキシプロビルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース等の腸溶性フィルム剤が挙げられるが、特にセラック・HPC、エチルセルロース・HPCの組み合わせ及び腸溶性フィルム剤にて、良好な難水溶化層が得られた。接着性物質としてはカルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等のポリアクリル酸又はその薬学的に許容される非毒性塩、アクリル酸共重合体又はその薬学的に許容される非毒性塩、カルボキシメチルセルロース及びナトリウム塩等の親水性セルロース誘導体、ブルラン、ポビドン、カラヤガム、ベクチン、キサンタンガム、トラガント、アルギン酸、アラビアガム、酸性多糖類又はその誘導体若しくはその非毒性塩等が挙げられる。特に、接着性高分子を粉末状態にて薬物含有層に塗布又は混在させた場合、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム及びベクチン、カラヤガム等が良好な接着性を示した。接着性高分子の調製方法としては、その粉末状態を維持し、且つ薬物含有層に比較的均等に塗布又は分散できる方法であれば特に制限はない。

【0006】一般的には、以下の方法が挙げられる。  
 (1) 溶解した薬物含有層をテフロン板等に展延し、溶媒を留去する過程にて、ある程度溶媒が留去された状態にて、薬物含有層の表面に接着性高分子粉末を塗布する。  
 (2) 調製した薬物含有層の表面に接着性高分子粉末を塗布した後、水溶性高分子溶液を散布し、乾燥する。  
 (3) 調製した薬物含有層の表面に、薬物含有層の基剤を溶解し得る溶媒に接着性高分子を懸濁した懸濁液又は接着性高分子が懸濁した水溶性高分子溶液を塗布し、乾燥する。

(4) 水溶性高分子及び薬剤を溶解した溶液中に、接着性高分子を懸濁させた後、テフロン板等に展延し、溶媒を留去する。

【0007】局所麻酔剤としてはテトラカイン、バラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、オキシプロカイン、リドカイン、ジブカイン、プロピトカイン等が使用される。鎮痛消炎剤としてはアスピリン、アセトアミノフェン、アセメタシン、イブプロフェン、インド

メタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、グリチルレチン酸、フルフェナム酸、フェニルブタゾン、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、ジクロフェナックナトリウム、ベンジダミン、メビリゾール、塩酸イソチベニジル、ブフェキサマック、ベンダザック、アズレン、ピロキシカム、ジフルニサル等が使用される。消炎ステロイド剤としては、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロニアセトニド、酢酸デキサメタゾン、ブレドニゾロン、吉草酸ペタメタゾン、吉草酸ブレドニゾロン、プロピオニ酸ベクロメタゾン等が使用される。止血剤としては、カルバゾクロム、トロンビン、トラネキサム酸等が使用される。抗真菌剤としては、アムホテリシンB、ナイスタチン、グリセオフルビン、ミコナゾール等が使用される。抗ウィルス剤としては、アシクロビル、ビダラビン等が使用される。抗生素質としては、ペニシリン、ゲンタマイシン、ラジオマイシン、セファレキシン、ホスホマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン等が使用される。合成抗菌剤としては、シプロフロキサシン、フレロキサシン、チアンフェニコール等が使用される。本発明のフィルム製剤において、上述の基剤及び薬剤の他に必要に応じて各層(難水溶化層、薬物含有層、接着層)に可塑剤、矯味剤、矯臭剤、着色剤等の添加剤を添加使用することができる。フィルム製剤に適度の柔軟性を付与するための可塑剤として、ポリエチレングリコール(マクロゴール、商標)、プロピレングリコール、グリセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酸化エチレン・酸化プロピレン共重合体、トリアセチン、ポリソルベート、クエン酸トリエチル、ラウリル酸、ショ糖、ソルビトール、フタル酸エステル等が挙げられ、水溶性高分子がヒドロキシプロビルセルロース(HPC)の場合はポリエチレングリコール(マクロゴール、商標)が好ましい。矯味剤としては、クエン酸、酒石酸、フマル等の酸味を与える有機酸化合物、サッカリン、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マンニトール等の甘味剤、メントール、ハッカ油等の清涼化剤を、矯臭剤としては、天然又は合成の香料を使用することができ、また、着色剤としては、食用レーク等通常製剤に用いられるものを使用することができる。

## 【0008】

【発明の実施の形態】次に、実施例(製造例)、比較例(比較製造例)及び試験例(比較試験例)により本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

## 実施例1(粉末塗布法による接着層の作製例1)

多層フィルム製剤を以下のようにして作製した。ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)1007mg、ポリエチレングリコール400-20mg、塩酸リドカイン107mgをエタノール37mlに溶解し均一な溶液とし、Φ10cmのテフロンシャーレに注入し、徐々に乾

燥させ薬物含有層を得た。更に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)86mg、ポリエチレングリコール400-48mg、精製セラック43mgをエタノール6mlに溶解後、溶液を薬物含有層に噴霧して乾燥させた。この操作を繰り返し行い、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)54mg及びポリエチレングリコール400-1mgを溶解したジクロルメタン溶液25mlに、100meshにて篩過したカルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸0.5%、pH7.0-7.5のナトリウム塩水溶液の粘度が29400-39400cps)190mgを均一に懸濁させた懸濁液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

## 【0009】比較例1(溶液塗布法による接着層の作製例1)

実施例1と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cmテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)54mg、カルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸0.5%、pH7.0-7.5のナトリウム塩水溶液の粘度が29400-39400cps)190mg及びポリエチレングリコール400-5mgを50%エタノール溶液50mlに溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

## 【0010】実施例2(粉末塗布法による接着層の作製例2)

実施例1と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、100meshにて篩過したカルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸0.5%、pH7.0-7.5のナトリウム塩水溶液における粘度が45000-80000cps)190mgを均一に塗布した。更にそのカルボキシビニルポリマー上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)54mg及びポリエチレングリコール400-1mgをエタノール10mlに溶解した溶液を噴霧後、乾燥し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**[0011] 比較例2 (溶液塗布法による接着層の作製例2)**

実施例2と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシビニルポリマー(ポリアクリル酸0.5%、pH7.0-7.5のナトリウム塩水溶液の粘度が45000-80000cps)190mg及びポリエチレングリコール4004mgを50%エタノール溶液50mlに溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**[0012] 実施例3 (粉末塗布法による接着層の作製例3)**

ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)503mg、ヒドロキシプロビルメチルセルロース2208(20°Cにおけるヒドロキシプロビルメチルセルロース22081%水溶液の粘度が4100-5600cps)503mg、ポリエチレングリコール400030mg、塩酸テトラカイン18mgを50%エタノール溶液56mlに溶解し均一な溶液とし、 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)86mg、ポリエチレングリコール40048mg、ステアリン酸43mgをエタノール9mlに溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)54mg、ポリソルベート802mgを溶解したエタノール・ジクロルメタン混液(1:1)25mlにて、100meshにて篩過したポリアクリル酸ナトリウム(20°Cにおけるポリアクリル酸ナトリウム0.2%水溶液の粘度が200-350cps)190mgを均一に懸濁させた懸濁液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**[0013] 比較例3 (溶液塗布法による接着層の作製例3)**

実施例3と同様の操作を行って得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%

%水溶液の粘度が150-400cps)54mg、ポリアクリル酸ナトリウム(20°Cにおけるポリアクリル酸ナトリウム0.2%水溶液の粘度が200-350cps)190mg及びグリセリン25mgを20%エタノール溶液40mlに溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**[0014] 実施例4 (粉末塗布法による接着層の作製例4)**

実施例3と同様の操作を行って得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上にエタノールを噴霧し、薬物含有層の表面を湿潤溶解させ、100meshにて篩過したポリアクリル酸ナトリウム(20°Cにおけるポリアクリル酸ナトリウム0.2%水溶液の粘度が400-600cps)190mgを均一に薬物含有層上に塗布した後、乾燥することにより、薬物含有層の表面(接着部分)に接着性高分子の粉末を含有し、且つ難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。

**[0015] 比較例4 (溶液塗布法による接着層の作製例4)**

実施例4と同様の操作を行って得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として再度、 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ポリアクリル酸ナトリウム(20°Cにおけるポリアクリル酸ナトリウム0.2%水溶液の粘度が400-600cps)190mg及びDソルビトール10mgを20%エタノール溶液40mlに溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**[0016] 実施例5 (粉末塗布法による接着層の作製例5)**

ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が1000-4000cps)1007mg、ポリエチレングリコール40020mg、塩酸ジブカイン9mgをエタノール溶液37mlに溶解し均一な溶液とし、 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。得られた薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース2%水溶液の粘度が150-400cps)86mg、ポリエチレングリコール40048mg、バルミチン酸43mgをエタノール9mlに溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離し、薬物含有層を上側として、再度 $\phi$ 10cmのテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、100meshにて篩過したポビドン(PVP K90:10%水溶

液の粘度が 300 - 700cps) 190mg を均一に散布した後、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 40mg 及びポリエチレングリコール 400 0.8mg を塩化メチレン 15ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**【0017】比較例 5 (溶液塗布法による接着層の作製例 5)**

実施例 3 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度  $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ポビドン (PVP K90 : 10% 水溶液の粘度が 300 - 700cps) 190mg 及びポリエチレングリコール 400 0.8mg をエタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び非接着層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**【0018】実施例 6 (粉末塗布法による接着層の作製例 6)**

ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 503mg、ポリエチレングリコール 400 20mg、塩酸リドカイン 107mg をエタノール 37ml に溶解し、均一な溶液とした後、この溶液にブルラン 190mg を加え懸濁液を調製した。その懸濁液を  $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ、ブルランの懸濁粒子が分散した薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート 200731 86mg 及びポリエチレングリコール 400 9mg をエタノール・塩化メチレン (1 : 1) 混液 9ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、薬物含有層の接着面に接着性高分子が偏析し、且つ、難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。

**【0019】比較例 6 (溶液塗布法による接着層の作製例 6)**

ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 503mg、ポリエチレングリコール 400 20mg、塩酸リドカイン 107mg をエタノール 37ml に溶解し、均一な溶液とした後、 $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに注入し、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルメチルセルロー

スフタレート 200731 86mg 及びポリエチレングリコール 400 9mg をエタノール・塩化メチレン (1 : 1) 混液 9ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度  $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ブルラン 190mg、グリセリン 19mg を水 25ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

**【0020】実施例 7 (粉末塗布法による接着層の作製例 7)**

ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、メチルセルロース (20°C におけるメチルセルロース 2% 水溶液の粘度が 7000 - 10000cps) 503mg、グリセリン 20mg、塩酸ジブカイン 9mg を 70% エタノール溶液 56ml に溶解し均一な溶液とし、 $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mg、ポリエチレングリコール 400 48mg、精製セラック 43mg をエタノール 5.9ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度  $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層に 10% エタノール溶液を噴霧し、薬物含有層の表面を湿潤させた後、100mesh にて篩過したカルボキシメチルセルロースナトリウム (25°C におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 1000 - 1400 cps) 190mg を均一に薬物含有層上に塗布後、乾燥し、薬物含有層の表面(接着部分)に接着性高分子の粉末を含有し、且つ裏面に難水溶化層を有する二層性フィルム製剤を得た。

**【0021】比較例 7 (溶液塗布法による接着層の作製例 7)**

実施例 7 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度  $\phi$ 10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシメチルセルロースナトリウム (25°C におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 1000 - 1400cps) 190mg、グリセリン 9mg を 10% エタノール溶液 20ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性

フィルム製剤を得た。

【0022】実施例8 (粉末塗布法による接着層の作製例8)

ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 1000 - 4000cps) 503mg、メチルセルロース (20°Cにおけるメチルセルロース 2% 水溶液の粘度が 7000 - 10000cps) 503mg、グリセリン 20mg、塩酸ジブカイン 9mg を 70% エタノール溶液 56ml に溶解し均一な溶液とし、Φ10cm のテフロンシャーレに注入した。ある程度乾燥が進んだ状態で、100mesh にて篩過したカルボキシメチルセルロースナトリウム (25°Cにおけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 6500 - 8000cps) 190mg を薬物含有層上に均一に塗布した。更に乾燥を行い、片面に接着性高分子を付着させた薬物含有層を得た。上記の操作により得られた薬物含有層をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側、接着性高分子を下側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 86mg、ポリエチレングリコール 400 48mg、精製セラック 43mg をエタノール 5.9ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させ、接着性高分子を付着させた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。

【0023】比較例8 (溶液塗布法による接着層の作製例8)

実施例7と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシメチルセルロースナトリウム (25°Cにおけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 6500 - 8000cps) 190mg、グリセリン 20mg を 10% エタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0024】実施例9 (粉末塗布法による接着層の作製例9)

ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 1007mg、ポリエチレングリコール 400 020mg、塩酸ジブカイン 9mg をエタノール 37ml に溶解し均一な溶液とし、Φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層に、ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 6 - 10cps) 54mg、ポリソルベート 80 10mg を溶解したエタノール・ジクロルメタン混液 (1 : 1) 溶液 20ml に、カラヤガム 190mg 及び黄色 5号アルミニウムレーキ 0.4mg を均一に分散させた懸濁液を均一に積層後、乾燥させ、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

10 霧後、乾燥させた。この操作を繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上にベクチン 190mg を均一に塗布後、ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 40mg 及びポリエチレングリコール 400 0.8mg をエタノール 15ml に溶解した溶液をベクチン上に噴霧し、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0025】比較例9 (溶液塗布法による接着層の作製例9)

実施例9と同様に操作を行って得られた薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ベクチン 190mg、ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 18mg、ポリエチレングリコール 400 6mg を水 50ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0026】実施例10 (粉末塗布法による接着層の作製例10)

30 ポリビニルアルコール (部分酸化物 : 20°Cにおけるポリビニルアルコール 4% 水溶液の粘度が 40 - 50cps) 1007mg、グリセリン 30mg、塩酸テトラカイン 18mg を水 25ml に溶解し均一な溶液とし、Φ10cm のテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させ薬物含有層を得た。その薬物含有層に、ヒドロキシプロビルメチルセルロース・アセテートサクシネート 86mg、クエン酸トリエチル 18mg をエタノール・塩化メチレン (1 : 1) 混液 9ml に溶解後、溶液に酸化チタン 0.4mg を加えた懸濁液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤をテフロンシャーレより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース (20°Cにおけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 6 - 10cps) 54mg、ポリソルベート 80 10mg を溶解したエタノール・ジクロルメタン混液 (1 : 1) 溶液 20ml に、カラヤガム 190mg 及び黄色 5号アルミニウムレーキ 0.4mg を均一に分散させた懸濁液を均一に積層後、乾燥させ、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

40 【0027】比較例10 (溶液塗布法による接着層の作

## 製例 10)

実施例 10 と同様の操作を行って得られた薬物含有層及び非接着層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレにより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カラヤガム 190mg、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 6 - 10cps) 18mg、ポリエチレングリコール 400 6mg を 10% エタノール溶液 50ml に溶解後、黄色 5 号アルミニウムレーキ 0.4mg を加えて均一に分散した懸濁液を積層し、乾燥した。この積層・乾燥操作を繰り返した後、さらに減圧乾燥器にて乾燥させ、接着層、薬物含有層及び非接着層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

## 【0028】比較例 11 (溶液塗布法による接着層の作成例 11)

実施例 1 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレにより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 54mg、カルボキシビニルポリマー (ポリアクリル酸 0.5%、pH7.0 - 7.5 のナトリウム塩水溶液の粘度が 29400 - 39400cps) 410mg 及びポリエチレングリコール 400 10mg を 50% エタノール溶液 100ml に溶解した溶液を噴霧後、乾燥させた。この噴霧・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

## 【0029】比較例 12 (溶液塗布法による接着層の作成例 12)

実施例 7 と同様の操作を行って得た、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤をテフロンシャーレにより剥離した後、薬物含有層を上側として、再度Φ10cm のテフロンシャーレに固定した。その薬物含有層上に、カルボキシメチルセルロースナトリウム (25°C におけるカルボキシメチルセルロースナトリウム 1% 水溶液の粘度が 1000 - 1400cps) 570mg、グリセリン 27mg を 10% エタノール溶液 40ml に溶解した溶液を積層後、徐々に乾燥させた。この積層・乾燥操作を繰り返し、接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

## 【0030】実施例 11 (塗工機による作成例)

ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 329mg、エチルセルロース 329mg、ポリエチレングリコール 400 243mg をエタノール 7.2ml に溶解し均一な溶液とし、塗工機 (YBA 型ベーカー・アブリケーター使用) にて 20×20cm<sup>2</sup>、厚さ 187μm に展延後、乾燥することにより難水溶化層を得た。その難水溶化層に、

ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 5468mg、ポリエチレングリコール 400 109mg、塩酸ジブカイン 100mg をエタノール 121ml に溶解した溶液を厚さ 600μm に展延積層後、乾燥させた。この操作を 8 回繰り返し、薬物含有層及び難水溶化層よりなる二層性フィルム製剤を得た。上記の操作により得られた二層性フィルム製剤に、ヒドロキシプロビルセルロース (20°C におけるヒドロキシプロビルセルロース 2% 水溶液の粘度が 150 - 400cps) 268mg 及びポリエチレングリコール 400 5mg をエタノール 9ml に溶解した溶液にベクチン 946mg を均一に懸濁させた懸濁液を厚さ 450μm に展延し乾燥させて接着層、薬物含有層及び難水溶化層よりなる三層性フィルム製剤を得た。

【0031】実施例 12 (鎮痛消炎剤含有フィルム剤 1)  
塩酸ジブカインの代わりにジクロフェナックナトリウム 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりジクロフェナックナトリウム含有三層性フィルム製剤を得た。【0032】実施例 13 (鎮痛消炎剤含有フィルム剤 2)  
塩酸ジブカインの代わりにジフルニサル 500mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりジフルニサル含有三層性フィルム製剤を得た。【0033】実施例 14 (消炎ステロイド剤含有フィルム剤)  
塩酸ジブカインの代わりにトリアムシノロンアセトニド 5mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりトリアムシノロンアセトニド含有三層性フィルム製剤を得た。【0034】実施例 15 (止血剤含有フィルム剤)  
塩酸ジブカインの代わりにトラネキサム酸 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりトラネキサム酸含有三層性フィルム製剤を得た。【0035】実施例 16 (抗真菌剤含有フィルム剤 1)  
塩酸ジブカインの代わりにアムホテリシン B 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりアムホテリシン B 含有三層性フィルム製剤を得た。【0036】実施例 17 (抗真菌剤含有フィルム剤 2)  
塩酸ジブカインの代わりにナイスタチン 300mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりナイスタチン含有三層性フィルム製剤を得た。【0037】実施例 18 (抗ウィルス剤含有フィルム剤 1)  
塩酸ジブカインの代わりにビダラビン 300mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりビダラビン含有三層性フィルム製剤を得た。【0038】実施例 19 (抗ウィルス剤含有フィルム剤 2)  
塩酸ジブカインの代わりにアシクロビル 500mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりアシク

ロビル含有三層性フィルム製剤を得た。

【0039】実施例 20 (抗生素質剤含有フィルム剤 1)  
塩酸ジブカインの代わりにクロラムフェニコール 100mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりクロラムフェニコール含有三層性フィルム製剤を得た。

【0040】実施例 21 (抗生素質含有フィルム剤 2)  
塩酸ジブカインの代わりに硫酸ラジオマイシン 50mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法により硫酸ラジオマイシン含有三層性フィルム製剤を得た。

【0041】実施例 22 (合成抗菌剤含有フィルム剤)  
塩酸ジブカインの代わりにチアンフェニコール 50mg を使用したほかは、実施例 11 と同組成、同方法によりチアンフェニコール含有三層性フィルム製剤を得た。

【0042】実施例 23 (混合薬物含有フィルム剤 1)  
塩酸ジブカイン 100mg の他にチアンフェニコール 50mg を加えたほかは、実施例 11 と同組成、同方法により塩酸ジブカインとチアンフェニコール含有三層性フィルム製剤を得た。

\*

\* 【0043】実施例 24 (混合薬物含有フィルム剤 2)  
塩酸ジブカイン 100mg の他に硝酸ミコナゾール 30mg、バルミチン酸クロラムフェニコール 50mg、デキサメタゾン 2mg 及びグアイアズレン 6mg を加えたほかは、実施例 11 と同組成、同方法により塩酸ジブカイン、硝酸ミコナゾール、バルミチン酸クロラムフェニコール、デキサメタゾン及びグアイアズレンを含有する三層性フィルム製剤を得た。

【0044】試験例 1 (接着力評価)  
10 健常人ボランティア 10 名を用い、表 1 に示した判定基準に従って本発明による多層フィルム製剤の口腔内・頬内側への接着力を評価した。但し、口腔内の状態が乾燥状態及び糜爛等により湿潤した状態を想定し、2 種の試験条件にて調査を実施した。口腔内が湿潤した状態は、貼付直前に 100ml の水にてうがいを実施し、検体の貼付を行った。また、対照として市販製剤のワプロン P (商標)を試験に供した。

【0045】

【表 1】

評価内容	スコア
口腔内にしっかりと貼付できる。貼付後、頬粘膜の運動（伸縮）によっても剥離せず、また舌で製剤を動かそうとしても容易に動かない。	1
口腔内にしっかりと貼付できる。貼付後、頬粘膜の運動（伸縮）によって剥離しないが、舌で製剤を動かそうとすると動かすことができる。	2
口腔粘膜に貼付しても、容易に剥離（脱落）してしまう。または、口腔粘膜に貼付できない。	3

【0046】本発明による多層フィルム製剤の接着力の試験結果を表 2 に示す。口腔内が乾燥した状態では、実施例及び比較例による製剤並びに対照製剤のいずれの検体も良好な口腔内接着力を有することが確認された。しかし、口腔内が湿潤した状態では、実施例 1 - 10 の製剤は、比較例 1 - 10 による製剤及び対照製剤と比較

して良好な接着力を有することが確認された。特に、2 種類のカルボキシビニルポリマー及びベクチンを基剤として用いた場合に接着性が良好であった。

【0047】

【表 2】

検体	接着層調製方法	接着層に用いた基剤(粘度)	評価結果(スコアの平均値)	
			濡れ状態	乾燥状態
実施例1	粉末塗布法	カルボキシビニルポリマー (29400 - 39400cps)	1. 2	1. 0
比較例1	溶液塗布法		2. 4	1. 0
実施例2	粉末塗布法	カルボキシビニルポリマー (45000 - 80000cps)	1. 0	1. 0
比較例2	溶液塗布法		2. 1	1. 0
実施例3	粉末塗布法	ポリアクリル酸ナトリウム (200 - 350cps)	2. 2	1. 5
比較例3	溶液塗布法		3. 0	1. 5
実施例4	粉末塗布法	ポリアクリル酸ナトリウム (400 - 600cps)	2. 1	1. 2
比較例4	溶液塗布法		3. 0	1. 4
実施例5	粉末塗布法	ポビドン (300 - 700cps)	1. 6	1. 3
比較例5	溶液塗布法		2. 9	1. 6
実施例6	粉末塗布法	ブルラン	1. 5	1. 4
比較例6	溶液塗布法		3. 0	1. 2
実施例7	粉末塗布法	カルボキシメチルセルロースナトリウム (1000 - 1400cps)	1. 6	1. 2
比較例7	溶液塗布法		2. 7	1. 5
実施例8	粉末塗布法	カルボキシメチルセルロースナトリウム (6500 - 8000cps)	1. 5	1. 2
比較例8	溶液塗布法		2. 8	1. 4
実施例9	粉末塗布法	ベクチン	1. 2	1. 3
比較例9	溶液塗布法		3. 0	1. 2
実施例10	粉末塗布法	カラヤガム	1. 4	1. 3
比較例10	溶液塗布法		2. 8	1. 4
ワプロンP			3. 0	1. 1

## 【0048】試験例2(使用感評価)

健常人ボランティア5名を用い、本発明による製剤を実際に口腔粘膜に使用したときの使用感を評価した。但

し、実施例1と比較例11、及び実施例7と比較例12

による製剤は事前の試験により、口腔粘膜が湿润した状態における付着力は同等であることが確認されてい

る。本発明による多層フィルム製剤の使用感を評価した結果を表3に示す。その結果、比較例による製剤は、実施例による何れの製剤と比較しても貼付部位のベタツキ感が強く感じられ、使用感において好ましくないこと

が示唆された。即ち、同等な接着力を有する製剤において\*

\*では、接着性物質の添加量が少ない製剤の方が、より良好な使用感をもたらすことが確認された。

【0049】

【表3】

検体	貼付から1時間経過後の使用感	回答者数(名)
実施例1	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	5
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	0
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	0
比較例11	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	1
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	3
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	1
実施例7	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	4
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	1
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	0
比較例12	特に問題はない	0
	貼付部位にベタツキ感があるが我慢できる程度	1
	貼付部位にベタツキ感があり不快である	4
	貼付部位にベタツキ感があり我慢できない	0

【0050】試験例3(接着面及び非接着面の識別性)  
60才以上の老人ボランティア10名を用い、実施例1、10、比較例1、10による製剤及びワプロンPの接着面及び非接着面の識別試験を実施した。試験は偶然による適否の判断を避けるため、各検体について3回ずつ実施した。その結果を表4に示す。視力(着色)による識別のみを目的とした比較例10による製剤及びワプロンPは老人ボランティアの約半数が識別可能であった。一方、触覚による識別のみを目的とした実施例1

による製剤では、10例中9例が識別可能であり、更に、視力と触覚による識別を目的とした実施例10による製剤では、10例中10例が識別可能であった。触覚(粉末塗布)における識別性は、視覚(着色)における識別性よりも良好であることが確認された。更に、触覚(粉末塗布)・視覚(着色)の組み合わせにより、老人においても、十分な識別性が得られることが確認された。即ち、視覚(着色)及び触覚(粉末塗布)にて接着層及び非接着層が識別できることは、視力の低下した老

人等においても貼付がより的確になるという長所を有する。  
【0051】  
\* 【表4】

検体	接着層、非接着層等の着色の有無	識別が可能であった 被検者数／全被検者数	
		3回とも正解	正解が2回以下
実施例1	無	8/10	2/10
実施例10	有	9/10	1/10
比較例1	無	1/10	9/10
比較例10	有	4/10	6/10
ワプロンP	有	5/10	5/10

【0052】試験例4(包装形態からの取り出し具合の評価)

実施例2で作製されたフィルム製剤1を四角形に成形した接着層に、フィルム製剤と同等又は若干大きい1枚の剥離紙2(図1及び2、以後被験製剤Aとする)、剥離紙の一辺に約10mmの突出部2aを設けた剥離紙(図3及び4、以後被験製剤Bとする)、フィルム製剤の一部までの剥離紙とそれと重なる剥離紙からなる剥離紙(図5及び6、以後被験製剤Cとする)をそれぞれ※

※付着させた後、アルミ袋に入れ包装した。試験例3と同様、老人ボランティア10名を用い、被験製剤を素手にてアルミ袋から取り出し、剥離紙を取り除くまでの操作を実施し、表5の判定基準に従って接着層、被接着層等からの取り出し具合の評価を行った。但し、ワプロンPは、市販の包装形態からの取り出しである。

【0053】

【表5】

評価内容	スコア
剥離紙から製剤の剥離が容易にできた	1
多少手間取ったが剥離紙からの製剤の剥離ができた	2
剥離紙から製剤を剥離するのに大いに手間取った	3
剥離紙から製剤を剥離できなかった	4

【0054】包装形態からの取り出し試験の結果を表6に示す。老人ボランティアにおける評価では、被験製剤B及び被験製剤Cの取扱いが良好であり、特に被験製剤Cは良好な取扱い具合を示した。

【0055】

【表6】

検 体		評価結果(スコアの平均値)
実施例2	被験製剤A	3.8
	被験製剤B	2.2
	被験製剤C	1.6
ワプロンP		2.9

## 【0056】試験例5(接着力評価)

接着性高分子を粉末状に存在させた本発明による製剤(実施例1、実施例11)と接着性高分子を溶解乾燥してフィルム状とした従来製剤(比較例1、比較例9)との接着力を図7に示した装置にて比較した。即ち、各種製剤( $1\text{m}^2$ )の難水溶化層側をアダプター11(直径2cmの円板)に貼付し、アダプターをレオメーター10に装着した。次いで試料台13上にペークライト板12を設置し、その上にCMC(カルボキシメチルセルロース)膜3を固定後、CMC膜上に水を $10\mu\text{l}$ 滴下し、直ちに\*

\* 試料台を上昇させ、重量1000gに相当する圧力を加えて、製剤の接着層側をCMC膜に60秒間圧着し、その後10mm/分の速度で試料台を下降させ、その時に要した最大の力(剥離力)を接着力とした。尚、試験は同一検体につき各3回実施した。結果を表7及び図8に示す。接着性高分子を溶解乾燥してフィルム状とした従来製剤に比べ接着性高分子を粉末状に存在させた本発明の接着力の方が、優位に高いことが確認された。

## 【0057】

【表7】

検 体	接着性高分子	接着層調製方法	接 着 力 (g)	
			平 均	標準偏差
実施例1	カルボキシビニルポリマー	粉末塗布法	729.7	115.7
比較例1	カルボキシビニルポリマー	溶液塗布法	238.0	23.5
実施例11	ベクチン	懸濁塗布法	468.7	73.9
比較例9	ベクチン	溶液塗布法	290.0	30.8

## 【0058】試験例6(吸水試験)

一般的な吸水性高分子の吸水力試験の簡易法であるティーバッグ法、シート法[入江正浩編、「機能性高分子ゲルの製造と応用」第77頁、(株)シーエムシー、1987年発行]を参考に、接着性高分子を粉末状に存在させた場合と溶解乾燥してフィルム状にした場合の吸水力を比較した。先ず、カルボキシビニルポリマー190mgをエタノール10mlに溶解し、Φ10cmのテフロンシャーレに注入後、徐々に乾燥させカルボキシビニルポリマーフィルムを得た。また、ベクチン190mgを水20mlに溶解し、同様にしてベクチンフィルムを得た。次いで、ポリ塩化ビニル(PVC)フィルム(厚さ $200\mu\text{m}$ 、面積 $2\times2\text{cm}^2$ )に両面テープを貼付した上に高分子粉末約10mg又は前記のフィルムを貼付し、そのPVCフィルムを一翼

が幅2cm、長さ4cmの水平プロペラ上に固定した。水平プロペラに固定した検体上に水1mlを滴下し、一定時間(10、30、60、120秒間)放置した後、500rpmで10秒間プロペラを回転させ、過剰の水分を除去した。そしてそれらの重量を測定することにより、接着性物質が吸水した水分量を求めた。上記の操作を同一検体につき3回繰り返し、高分子粉末又はフィルムの単位時間(1秒間)、単位重量(1mg)当たりの吸水量を求め比較した。なお、高分子粉末又は接着性高分子フィルムを貼付しない単なるPVCフィルムについても同様の操作を行い、付着した水分量をブランクとして補正した。結果を表8、図9に示す。カルボキシビニルポリマー、ベクチンとともにフィルム状よりも粉末状態で存在させた方が吸水効率が良好であり、単位時間当たりの吸水量が優

位に高かった。特に、放置時間を10秒とした場合の吸水量は粉末状態において著しく高いことが確認され、これらの結果から接着性物質を粉末状に存在させた製剤は患部の水分を素速く吸収し、溶解・膨潤して接着性を発\*

\* 振することが推察された。

[0059]

[表8]

接着性高分子	存在形態	放置時間 (秒)	吸水速度 (mg/sec/mg)	
			平均	標準偏差
カルボキシ ビニルポリマー	粉末	10	1.005	0.131
		30	0.451	0.106
		60	0.224	0.051
		120	0.117	0.006
カルボキシ ビニルポリマー	フィルム	10	0.157	0.008
		30	0.132	0.024
		60	0.078	0.019
		120	0.042	0.017
ペクチン	粉末	10	0.651	0.094
		30	0.329	0.023
		60	0.175	0.018
		120	0.083	0.011
ペクチン	フィルム	10	0.248	0.067
		30	0.038	0.012
		60	0.025	0.004
		120	0.009	0.002

[0060]

【発明の効果】本発明による多層フィルム製剤は、接着層、中間層(薬物含有層)、難水溶化層(非接着層)からなる三層製剤、又は、接着層(薬物含有層)、難水溶化層(非接着層)からなる二層製剤であるため製剤の貼付時における取り扱い具合が改善され、貼付後も製剤が患部以外の粘膜に移行することがない。また、接着層に接着性の高分子粉末を用いているため、被接着部分(患部)の湿潤具合の高い場合においても十分な接着力を確保し、且つ、貼付後、患部からの脱落、剥離、ズレ等を防止することが可能である。これにより、従来の製剤(接着性高分子をフィルムの形態とした製剤)に比較して粘膜付着性が大幅に改善された。

[0061]

【図面の簡単な説明】

【図1】フィルム製剤の接着層に、該フィルム製剤よりも若干大きい剥離紙を貼付した、本発明によるフィルム製剤の第1実施形を示す側面図である。

【図2】図1に示されたフィルム製剤の平面図である。

【図3】フィルム製剤の接着層に、把手状突出部を有す

30 る剥離紙が貼付されている、本発明によるフィルム製剤の第2実施形を示す側面図である。

【図4】図3に示されたフィルム製剤の平面図である。

【図5】フィルム製剤の接着層に、2枚の剥離紙が重畠貼付されている、本発明によるフィルム製剤の第3実施形を示す側面図である。

【図6】図5に示されたフィルム製剤の平面図である。

【図7】レオメーターを用いたフィルム製剤の接着力試験の様子を示す図である。

【図8】フィルム製剤の接着力試験の結果を示す図である。

【図9】フィルム製剤の吸水力試験の結果を示す図である。

【符号の説明】

1 フィルム製剤

2 剥離紙

2a 突出部

3 CMC(カルボキシメチルセルロース)膜

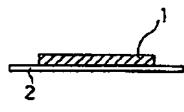
50 10 レオメーター

11 アダプター  
12 ベークライト板

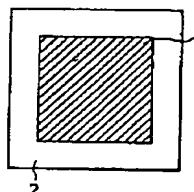
\* 13 試料台

\*

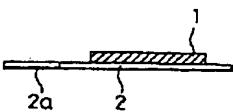
【図1】



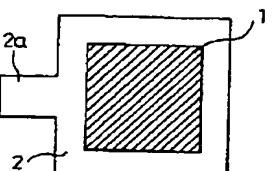
【図2】



【図3】



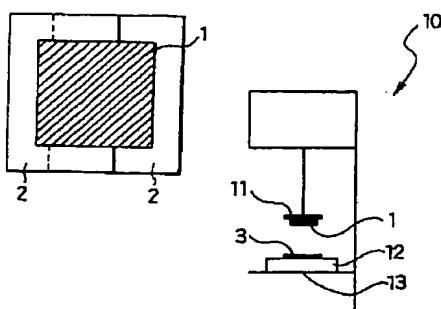
【図4】



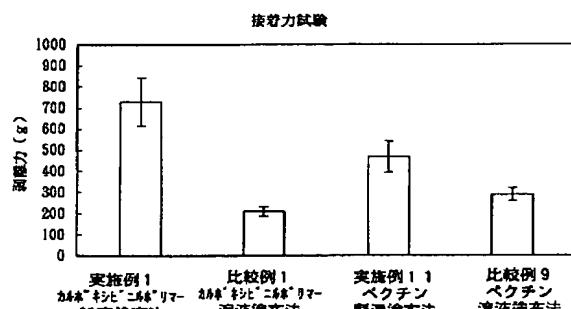
【図5】



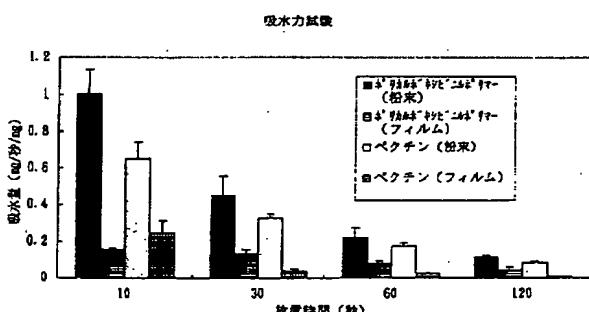
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(51) Int.CI.<sup>5</sup>

A 61 K 45/00

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

A A H

A A Q

A B E

A C A

A D B

A D Y

A D Z

45/06

A C K

45/06

47/32

47/32

B

Z

47/34

47/34

B

Z

47/36

47/36

Z

47/38

47/38

B

Z

(72)発明者 宇佐美 誠  
愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式  
会社三和化学研究所内

(72)発明者 佐藤 勇二  
愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式  
会社三和化学研究所内  
(72)発明者 長尾 義之  
愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式  
会社三和化学研究所内